



## EVOLOCUMABE NO MANEJO DE TAXAS ELEVADAS DE LIPOPROTEÍNA DE BAIXA DENSIDADE (LDL)

Anaís Bezerra de Gusmão <sup>1</sup>  
Bruno Wesley Ramalho Cirilo Ferreira <sup>2</sup>  
Aline Kely Felício de Sousa Santos <sup>3</sup>  
Cibério Landim Macedo <sup>4</sup>

### RESUMO

As doenças cardiovasculares são desordens que comprometem o coração e os vasos sanguíneos, correspondendo à principal causa de morte no mundo. Em pacientes com elevados níveis de lipoproteínas aterogênicas é necessária uma abordagem terapêutica que seja capaz de reduzir, principalmente, as taxas de LDL. Entretanto, o tratamento convencional com estatinas, em alguns pacientes, não tem sido bem tolerado e efetivo, não protegendo-os adequadamente de eventos cardiovasculares. Portanto, novos fármacos surgem com o objetivo de melhorar a resposta clínica, como o evolocumabe, que já está aprovado para comercialização no Brasil. Este trabalho é uma revisão bibliográfica realizada no mês de março de 2020, baseando-se na busca de artigos científicos nas bases eletrônicas PubMed, ScienceDirect e Scielo, utilizando como descritores: evolocumabe, doenças cardiovasculares, hipercolesterolemia, dislipidemia, inibidores da PCSK9 e LDL, bem como suas traduções para o inglês. O evolocumabe, um anticorpo monoclonal inibidor da PCSK9, demonstrou eficácia no tratamento de níveis elevados de LDL-C, principalmente em associação às estatinas, além de aumentar consideravelmente as taxas de HDL-C, que é uma lipoproteína cardioprotetora. Assim, o evolocumabe pode ser considerado promissor no tratamento de pacientes com hipercolesterolemia primária (familiar heterozigótica e não familiar), dislipidemia mista, doença cardiovascular aterosclerótica e hipercolesterolemia familiar homozigótica, apresentando bom perfil de segurança e tolerabilidade, posologia que varia de dose única quinzenal ou mensal e eficácia comprovada quando utilizado ou não com estatinas.

**Palavras-chave:** Evolocumabe, Hipercolesterolemia, Dislipidemia, Inibidores da PCSK9, LDL.

### INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCV) são distúrbios do coração e dos vasos sanguíneos e incluem doenças coronárias, doenças cerebrovasculares, doenças reumáticas cardíacas e

<sup>1</sup> Farmacêutica Residente na Residência Multiprofissional em Saúde da Criança - REMUSC, [anaisgusmao@gmail.com](mailto:anaisgusmao@gmail.com);

<sup>2</sup> Farmacêutico Residente na Residência Multiprofissional em Saúde da Criança - REMUSC, [brunnoramalhos@hotmail.com](mailto:brunnoramalhos@hotmail.com);

<sup>3</sup> Farmacêutica Mestre pela pós-graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos (PPGNSB) da Universidade Federal da Paraíba, [alinekely.f@gmail.com](mailto:alinekely.f@gmail.com);

<sup>4</sup> Farmacêutico Doutor pela pós-graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos (PPGNSB) da Universidade Federal da Paraíba e Tutor na Residência Multiprofissional em Saúde da Criança - REMUSC, [ciberiolandim@hotmail.com](mailto:ciberiolandim@hotmail.com).



outras condições. As DCV correspondem às principais causas de óbito no mundo, acarretando cerca de 17,9 milhões de mortes ao ano, o que equivale à 31% dos óbitos globais. Pacientes que possuem DCV ou que apresentam alto risco cardiovascular, devido à presença de fatores de risco, como hipertensão, diabetes e hiperlipidemia, necessitam receber o diagnóstico precoce. Assim, as medidas terapêuticas adequadas, que incluem, por exemplo, a adoção de hábitos de vida saudáveis e o uso de medicamentos, podem ser iniciados o mais rápido possível (WHO, 2017).

Elevados níveis de lipoproteínas de baixa densidade (LDL), além de outras lipoproteínas aterogênicas, são importantes fatores que predispõem ao desenvolvimento de doença arterial coronariana (DAC). A maioria dos pacientes que apresentam altas taxas de LDL, principalmente os portadores de hipercolesterolemia familiar (HF), são tratados com terapias à base de estatinas e outros fármacos hipolipemiantes, como a ezetimiba, um inibidor da absorção do colesterol (KHOURY; BRISSON; GAUDET, 2020).

O tratamento convencional com as estatinas, como a sinvastatina, a rosuvastatina e a atorvastatina, associadas ou não à ezetimiba, nem sempre tem sido relacionado ao atingimento de níveis adequados de LDL-Colesterol (LDL-C), ou seja, ainda havendo o risco de eventos cardiovasculares. Assim, é fundamental encontrar estratégias para reduzir de forma mais eficaz as taxas de LDL-C em indivíduos que sofrem intolerância aos medicamentos disponíveis, mesmo que em altas doses, e/ou que não conseguem suportar os efeitos colaterais típicos desses fármacos, como a miopatia, que comprometem seriamente a adesão terapêutica (KASICHAYANULA et al., 2018; KHOURY; BRISSON; GAUDET, 2020; MILIONIS et al., 2016). Desta forma, novos fármacos vêm sendo estudados e lançados no mercado para tratar de maneira mais efetiva as lipoproteínas aterogênicas, destacando-se, dentre eles, os inibidores da proproteína convertase subtilisina/quexina tipo 9 (PCSK9) (KHOURY; BRISSON; GAUDET, 2020).

Mutações do gene PCSK9 foram detectadas na hipercolesterolemia familiar e, contrariamente, mutações de perda de função no gene PCSK9 são encontradas em situações em que há níveis consideravelmente reduzidos de LDL-C, levando à um menor risco de doenças cardiovasculares. A enzima PCSK9 é expressa a partir de um único gene e é autoclivada no retículo endoplasmático, tornando-se PCSK9 madura capaz de se ligar ao receptor de LDL (LDL-R). A PCSK9 madura é então liberada na circulação pelos hepatócitos, exceto em indivíduos com mutações de perda de função, pois a autoclivagem não ocorre. A PCSK9 circulante liga-se ao domínio de repetição A semelhante ao fator de crescimento epidérmico



(EGF-A) no LDL-R e é então levada para o hepatócito por endocitose, sofrendo degradação lisossomal (DIXON et al., 2018). Assim, a ligação da PCSK9 ao LDL-R resulta em uma expressão de superfície de LDL-R reduzida, com consequente diminuição da captação de LDL e aumento dos níveis plasmáticos de LDL-C (PIRILLO; CATAPANO, 2018).

A expressão da PCSK9 é regulada pela proteína 2 de ligação ao elemento responsiva ao esterol, que também é responsável por regular positivamente a transcrição da 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA). Os níveis reduzidos de colesterol regulam positivamente a ação da enzima HMG-CoA redutase e do LDL-R, de forma a levar ao aumento do colesterol hepático. O uso de estatinas, portanto, causa regulação positiva do PCSK9 e do LDL-R, causando um efeito limitado no que se refere à redução do LDL-C. Assim, o tratamento com estatina associada à um inibidor da PCSK9 pode ser considerado uma alternativa para reduzir de forma mais eficaz os níveis de lipoproteínas aterogênicas (DIXON et al., 2018).

Dentre os inibidores da PCSK9 disponíveis no mercado, destaca-se o evolocumabe, um anticorpo monoclonal totalmente humano e que já está aprovado para uso nos Estados Unidos, União Européia e Brasil (DIXON et al., 2018). Este fármaco deve ser administrado em regimes posológicos que compreendem aplicações de doses únicas subcutâneas, que podem ser de 140 mg a cada 2 semanas ou de 420 mg mensais. As pesquisas evidenciam que o evolocumabe é um tratamento seguro e bem tolerado, apresentando resultados satisfatórios na redução do LDL-C e de outras lipoproteínas aterogênicas, além de aumentos significativos nos níveis de lipoproteína de alta densidade (HDL-C) e de apolipoproteína A1 (ApoA1) (BLOM et al., 2014; KASICHAYANULA et al., 2018). Portanto, o evolocumabe mostra-se como um tratamento promissor em associação com estatinas para o tratamento de níveis elevados e LDL-C, principalmente em condições como hipercolesterolemia familiar e dislipidemia mista, reduzindo os riscos de eventos cardiovasculares.

O presente estudo teve como objetivo realizar uma investigação na literatura sobre o evolocumabe, através de revisão bibliográfica, relatando o mecanismo de ação, a farmacocinética, a dose adequada, as interações medicamentosas e a segurança e tolerabilidade deste fármaco, além de demonstrar suas aplicações clínicas potenciais no manejo de doenças cardiovasculares com presença de elevados níveis de LDL-C e outras lipoproteínas aterogênicas.

## **METODOLOGIA**



Foi realizada uma revisão da literatura por meio de levantamento bibliográfico durante o mês de março de 2020, buscando materiais indexados nas bases eletrônicas de dados do Scielo, PubMed e Sciencedirect. Foram utilizados artigos científicos e publicações do *website* da Organização Mundial da Saúde.

Os critérios de inclusão escolhidos para a seleção dos materiais foram: artigos nas categorias original e revisão de literatura, incluindo revisões sistemáticas relacionadas ao tema. Foram utilizados artigos publicados em inglês. Os descritores presentes nos títulos e/ou resumos dos materiais utilizados foram: *evolcumabe* ou *evolcumab*, doenças cardiovasculares ou *cardiovascular diseases*, hipercolesterolemia ou *hypercholesterolemia*, dislipidemia ou *dyslipidemia*, inibidores da PCSK9 ou *PCSK9 inhibitor* e LDL. As publicações consideradas para o desenvolvimento deste trabalho foram observadas entre os anos de 2014 e 2020, sendo este o intervalo de tempo adotado.

Foram excluídas da pesquisa as publicações que não eram relacionadas com o objetivo tema desta revisão bibliográfica, as publicadas nos formatos de trabalho de conclusão de curso, dissertação, tese, relato de caso, resenha e resumo de congresso, bem como em idiomas além do inglês. A partir da leitura dos resumos, foram excluídos também as que não possuíam informações relevantes que complementassem o levantamento bibliográfico ou que apresentassem informações repetidas. A leitura dos materiais foi realizada aos pares, seguida de discussão entre os autores, que selecionaram os estudos mais pertinentes para o desenvolvimento da pesquisa.

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

### **Mecanismo de ação**

O evolcumabe é um anticorpo monoclonal totalmente humano (tipo IgG2), que se liga à PCSK9, inibindo a degradação do LDL-R, aumentando, portanto, a expressão de LDL-R nos hepatócitos. Com isso, ocorre a redução plasmática do LDL-C, lipoproteína que apresenta ações aterogênicas (DIXON et al., 2018; PASTA et al., 2020; SANTOS et al., 2020).

### **Propriedades farmacocinéticas**



Com a administração de dose única subcutânea de 140 mg ou 420 mg de evolocumabe, ocorre a supressão máxima da PCSK9 livre após 4 horas. O pico plasmático ocorre de 3 a 4 dias e a biodisponibilidade absoluta é de 72%. O evolocumabe possui eliminação em duas fases: em concentrações baixas, sendo majoritariamente eliminado através da ligação saturável à proteína alvo PCSK9, e em concentrações mais altas, por meio de uma via proteolítica não saturável (PASTA et al., 2020).

O fármaco apresenta uma meia-vida em torno de 11 a 17 dias e sua farmacocinética não é influenciada por fatores como peso, idade, sexo e etnia. Não é necessário realizar ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal ou hepática de intensidade leve à moderada, mas, em casos mais graves, é essencial a realização de mais pesquisas (PASTA et al., 2020).

### **Interações medicamentosas**

O tratamento concomitante de evolocumabe e estatinas em doses e intensidades diferentes ocasionou um aumento significativo da depuração do anticorpo monoclonal, com menor exposição ao evolocumabe não ligado, com redução de, aproximadamente, 20% na concentração máxima observada ( $C_{máx}$ ) e na área sob a curva concentração-tempo (AUC), em comparação à monoterapia. Essa evidência corrobora com achados que relatam que o tratamento com estatinas regula positivamente as concentrações de PCSK9, ocasionando o aumento da ligação do evolocumabe e menores concentrações do anticorpo monoclonal não-ligado. Portanto, não é necessário realizar o ajuste de dose tanto das estatinas, quanto do evolocumabe, quando estes forem utilizados em combinação, por não ser considerada uma interação clinicamente relevante (FERRI et al., 2016; KASICHAYANULA et al., 2018).

### **Posologia indicada**

Para o tratamento da hipercolesterolemia primária, dislipidemia mista e doença cardiovascular aterosclerótica estabelecida em adultos, recomenda-se o uso de 140 mg de evolocumabe a cada duas semanas ou de 420 mg mensalmente. Estas doses são consideradas terapêuticamente equivalentes. Nos casos de hipercolesterolemia familiar homozigótica em indivíduos adultos ou em adolescentes acima de 12 anos de idade, deve ser utilizada a dose de 420 mg uma vez ao mês. (AMGEN BIOTECNOLOGIA DO BRASIL LTDA, 2019; KASICHAYANULA et al., 2018)



Em estudos avaliando as reduções de LDL-C, o evolocumabe de 140 mg e de 420 mg, na posologia indicada, foi eficaz na supressão dos níveis circulantes de PCSK9 em 90 – 100% no período de uma semana após a administração. Além disto, essas doses causaram reduções consideráveis no LDL-C, independentemente do PCSK9 basal (KASICHAYANULA et al., 2018).

## **Eficácia**

As doses únicas subcutâneas de 140 mg e 420 mg de evolocumabe resultaram na redução máxima do LDL-C em 14 e 21 dias, respectivamente. O anticorpo também aumentou os níveis de HDL-C e de ApoA1 e, além disto, foi capaz de diminuir o colesterol total e outros lipídios em pacientes com hiperlipidemia primária e dislipidemia mista ou hipercolesterolemia familiar heterozigótica (HeFH). O evolocumabe apresentou menor ação sobre a redução dos triglicerídeos em relação aos outros lipídios, mas demonstrou ter efeitos semelhantes no LDL-C em indivíduos com ou sem dislipidemia mista (KASICHAYANULA et al., 2018).

Pesquisas ocorridas durante 12 semanas, envolvendo pacientes com hipercolesterolemia primária e dislipidemia mista, relataram que as doses usuais de evolocumabe, administradas a cada 2 semanas (140 mg) e mensalmente (420 mg), desencadearam reduções percentuais clinicamente equivalentes nas taxas de LDL-C. Isto ocorreu quando em associação ao tratamento com estatinas de intensidade moderada (atorvastatina [10mg], rosuvastatina [5mg] e sinvastatina [40mg]) ou de alta intensidade (atorvastatina [80 mg] e rosuvastatina [40 mg]). A redução adicional de LDL-C com o evolocumabe, de até 66%, foi significativamente maior do que a observada com ezetimiba (10 mg/d), que foi de até 24% (ROBINSON et al., 2014).

A associação do anticorpo monoclonal à terapia de estatina fez com que cerca de 86% à 94% dos pacientes conseguissem alcançar taxas de LDL-C inferiores a 70 mg/dL na média da 10<sup>a</sup> à 12<sup>a</sup> semana e na 12<sup>a</sup> semana. Entretanto, apenas 17% a 62% dos pacientes que receberam terapia de estatina de intensidade moderada ou alta com ezetimiba, chegaram à níveis de LDL-C inferiores a 70mg / dL na média da 10<sup>a</sup> à 12<sup>a</sup> semana e na 12<sup>a</sup> semana (ROBINSON et al., 2014).

Também foi relatado, por meio de análises avaliando os efeitos do evolocumabe em indivíduos portadores de hiperlipidemia mista e com hipercolesterolemia sem alterações nos triglicerídeos, que o evolocumabe foi capaz de reduzir o colesterol de forma semelhante em pacientes com ou sem triglicerídeos elevados. As taxas de redução foram de 67% e 65%,



respectivamente, em relação ao placebo. Além da diminuição nos níveis de LDL-C, o anticorpo monoclonal foi equivalentemente eficaz na redução de não-HDL-C e ApoB em participantes hipercolesterolêmicos, estando eles ou não com elevadas taxas de triglicerídeos. Cerca de 80 – 90% dos pacientes atingiram limiares de LDL-C, não-HDL-C e apolipoproteína B (ApoB) (LDL-C <1,8 mmol/L, não-HDL-C <3,4 mmol/L e ApoB <0,8 metas de g/L), exceto 77% dos participantes com triglicerídeos elevados, que alcançaram HDL-C <2,6 mmol/L (ROSENSON et al., 2016).

Pacientes com intolerância à estatina, relacionada à eventos adversos musculares induzidos pelo uso anterior destes fármacos, foram submetidos ao tratamento sem estatina, mas com evolocumabe ou ezetimiba. O anticorpo monoclonal foi mais eficaz do que a ezetimiba no que diz respeito à diminuição dos níveis de LDL-C, correspondendo à valores de redução superiores à 50% para o evolocumabe, e de 16,7% para a ezetimiba. Dessa forma, apesar dos pacientes apresentarem valores basais muito elevados de LDL-C, a meta inferior a 70mg/dL da lipoproteína foi atingida em quase 30% dos pacientes tratados com evolocumabe, e apenas em 1,4% nos pacientes tratados com ezetimiba. A redução do LDL-C para ambas as drogas analisadas foi sustentada durante as 24 semanas de estudo (NISSEN et al., 2016).

Estudos envolvendo pacientes com doença cardiovascular aterosclerótica e características de risco cardiovascular, demonstraram que o evolocumabe, quando associado à terapia com estatina, reduziu as taxas de LDL-C em 59% a partir dos níveis basais em comparação com o placebo. Este resultado foi sustentado e sem atenuação. Adicionalmente, a administração do anticorpo monoclonal ao tratamento com estatinas foi capaz de reduzir de maneira considerável o risco de eventos cardiovasculares. Houve uma diminuição de 15% no risco de desfecho composto primário de morte cardiovascular, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, hospitalização por angina instável ou revascularização coronariana. Além disso, ocorreu uma redução de 20% no risco de um desfecho secundário clinicamente mais grave de morte cardiovascular, infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral (SABATINE et al., 2017).

Estudos de longo prazo demonstraram que o tratamento com 420 mg de evolocumabe a cada 4 semanas por 52 semanas causou redução de 57% nas taxas de LDL-C, não ocorrendo diminuição na eficácia do fármaco da 12<sup>a</sup> semana à 52<sup>a</sup> semana. Também foi elucidado que a taxa de produção de PCSK9 é aumentada em pacientes em tratamento intensivo com estatinas. Isso sugere que indivíduos que já fizeram uso de estatinas possam apresentar uma limitação no que diz respeito à regulação da atividade do LDL-R e inibição da PCSK9. Adicionalmente, foi



constatado que houveram reduções consideráveis nos níveis de outras lipoproteínas aterogênicas contendo ApoB e aumentos significativos nas taxas de HDL-C e apoA1 (BLOM et al., 2014).

Outras análises foram realizadas à longo prazo, envolvendo 300 pacientes portadores de hipercolesterolemia familiar homozigótica (HoFH) e heterozigótica (HeFH) grave com doença cardiovascular aterosclerótica prévia e/ou LDL-C persistentemente elevados, mesmo com tratamento de redução de lipídios. Os resultados relataram que o evolocumabe reduziu de forma eficaz o LDL-C e de maneira sustentada, numa média de 4,1 anos, nesses pacientes. Foi verificado que o LDL-C médio foi reduzido em 90,6 mg/dl (linha de base de 192,7 mg / dl) nos pacientes graves com HeFH e em 74,9 mg/dl (linha de base de 329,0 mg / dl) nos pacientes com HoFH na semana 216 (SANTOS et al., 2020).

O fármaco demonstrou ter eficácia equivalente em indivíduos com ou sem hipercolesterolemia familiar, se os pacientes apresentassem, pelo menos, 1 alelo LDL-R normal. Apesar da eficácia ser reduzida em portadores mutantes LDL-R duplos homozigotos ou heterozigotos compostos, a redução de LDL-C alcançada pareceu ser sustentada. Já no que diz respeito às taxas de eventos cardiovasculares em pacientes com HoFH e HeFH, estas foram de 2,7% ao ano, sendo inferior ao que era esperado, tendo em vista que cerca da metade dos pacientes envolvidos apresentavam doença arterial coronariana na linha de base, além de múltiplos fatores de risco cardiovascular (SANTOS et al., 2020).

### **Segurança e tolerabilidade**

Durante uma média de 26 meses de acompanhamento, os eventos adversos mais comuns identificados foram raras reações no local da injeção. Entretanto, essas reações com o evolocumabe não motivaram a descontinuação do tratamento, quando em comparação ao placebo, sendo de 0,76% e 0,67% ao ano, respectivamente. Já o risco de diabetes de início recente foi semelhante em pacientes tratados com evolocumabe e com placebo (SABATINE et al., 2017).

Em estudos de longo prazo com evolocumabe, por um período de 52 semanas, foi demonstrado que os pacientes tratados com o fármaco apresentaram eventos adversos que não ofereceram riscos específicos. As reações mais comumente relatadas foram nasofaringite, infecção do trato respiratório superior, influenza e dor nas costas, além de mais episódios de mialgia e níveis elevados de creatina quinase, quando comparados ao placebo (BLOM et al.,





2014). Além disso, não foram detectados anticorpos neutralizantes durante acompanhamento prolongado e alterações clinicamente significativas na glicemia de jejum e na hemoglobina A1c (SANTOS et al., 2020). Portanto, o evolocumabe pode ser considerado um fármaco seguro e bem tolerado.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Novas opções terapêuticas estão disponíveis no mercado para o tratamento das DCV, destacando-se os inibidores da PCSK9, que atuam reduzindo elevados níveis de LDL-C. Pertencente à esta classe, o evolocumabe, um anticorpo monoclonal totalmente humano, vem apresentando resultados promissores, sendo indicado tanto em associação às estatinas, quanto isoladamente.

Os dados farmacológicos de diversos estudos apoiam o uso do evolocumabe para reduzir o LDL-C em pacientes com hipercolesterolemia primária (familiar heterozigótica e não familiar), dislipidemia mista, doença cardiovascular aterosclerótica e hipercolesterolemia familiar homozigótica, diminuindo, de maneira considerável, o risco de eventos cardiovasculares. O evolocumabe também demonstrou eficácia no aumento dos níveis de HDL-C e de ApoA1, que atuam na cardioproteção.

Assim, o evolocumabe pode ser considerado como uma nova perspectiva de tratamento, principalmente em pacientes que já são intolerantes às estatinas, com boa tolerabilidade, bom perfil de segurança, dose única injetável quinzenal ou mensal e resultado sustentado, dentre outras características cruciais que ocasionam uma fácil adesão terapêutica do paciente.

## REFERÊNCIAS

BLOM, Dirk J. *et al.* A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia. **The new england journal of medicine**, Boston, v. 370, n. 19, p. 1809-1819, 2014.

DIXON, Dave L.; TRANKLE, Cory; BUCKLEY, Leo; PAROD, Eric; CARBONE, Salvatore; VAN TASSELL, Benjamin W.; ABBATE, Antonio. A review of PCSK9 inhibition and its effects beyond LDL receptors. **Journal of clinical lipidology**, Nova Iorque, v. 10, n. 5, p. 1073-1080, 2018.

FERRI, Nicola; BELLOSTA, Stefano; BALDESSIN, Ludovico; BOCCIA, Donatella; RACAGNI, Giorgi; CORSINI, Alberto. Pharmacokinetics interactions of monoclonal antibodies. **Pharmacological Research**, Londres, v. 111, p. 592-599, 2016.



KASICHAYANULA, Sreeneeranj; GROVER, Anita; EMERY, Maurice G.; GIBBS, Megan A.; SOMARATNE, Ransi; WASSERMAN, Scott M.; GIBBS, John P. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Evolocumab, a PCSK9 Inhibitor. **Clinical pharmacokinetics**, Nova Iorque, v. 57, n. 7, p. 769-779, 2018.

KHOURY, Etienne; BRISSON, Diane; GAUDET, Daniel. Preclinical discovery and development of evolocumab for the treatment of hypercholesterolemia. **Expert Opinion on Drug Discovery**, Londres, v. 15, n. 4, p. 403-414, 2020.

MILIONIS, Haralampos; BARKAS, Fotios; NTAIOS, George; PAPAVASILEIOU, Vasileios; VEMMOS, Kostantinos; MICHEL, Patrick; ELISAF, Moses. Proprotein convertase subtilisin kexin 9 (PCSK9) inhibitors to treat hypercholesterolemia: Effect on stroke risk. **European Journal of Internal Medicine**, Basingstoke, v. 34, p. 54-57, 2016.

NISSEN, Steven E. *et al.* Efficacy and Safety of the PCSK9 Inhibitor Evolocumab in Patients with Mixed Hyperlipidemia. **JAMA**, Chicago, v. 315, n. 15, p. 1580-1590, 2016.

PASTA, Andrea; CREMONINI, Anna Laura; PISCIOTTA, Livia; BUSCAGLIA, Angelo; PORTO, Italo; BARRA, Fabio; FERRERO, Simone; BRUNELLI, Claudio; ROSA, Gian Marco. PCSK9 inhibitors for treating hypercholesterolemia. **Expert Opinion on Pharmacotherapy**, Londres, v. 21, n. 3, p. 353-363, 2020.

PIRILLO, Angela; CATAPANO, Alberico Luigi. Proprotein Convertase Subtilisin Kexin 9 Inhibitors. **Cardiology clinics**, Filadélfia, v. 36, n. 2, p. 241-256, 2018.

REPATHA: Solução injetável. Farmacêutico responsável: Mônica Carolina Dantas Pedrazzi. Taboão da Serra: Amgen Biotecnologia do Brasil Ltda, 2019. Bula de remédio.

ROBINSON, Jennifer G. *et al.* Effect of Evolocumab or Ezetimibe Added to Moderate or High-Intensity Statin Therapy on LDL-C Lowering in Patients With Hypercholesterolemia: The LAPLACE-2 Randomized Clinical Trial. **JAMA**, Chicago, v. 311, n. 18, p. 1870-1882, 2014.

ROSENSON, Robert S.; JACOBSON, Terry A.; PREISS, David; DJEDJOS, C. Stephen; DENT, Ricardo; BRIDGES, Ian; MILLER, Michael. Efficacy and Safety of the PCSK9 Inhibitor Evolocumab in Patients with Mixed Hyperlipidemia. **Cardiovascular drugs and therapy**, Norwell, v. 30, n. 3, p. 305-313, 2016.

SABATINE, Marc S. *et al.* Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. **The new england journal of medicine**, Boston, v. 376, n. 18, p. 1713-1722, 2017.

SANTOS, Raul D. *et al.* Long-Term Evolocumab in Patients With Familial Hypercholesterolemia. **Journal of the American College of Cardiology**, Nova Iorque, v. 75, n. 6, p. 565-574, 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Cardiovascular diseases (CVDs)**. 2017. Disponível em: <[https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))>. Acesso em: 18 mar. 2020.